FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1943 — N° 359

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques LEFORT

Né le 4 novembre 1912, à Paris (Seine)

22 DEC 1943

Présentée et soutenue publiquement le 194

Étude Expérimentale de l'action conjuguée du zinc sur les Hormones Œstrogènes et Androgènes

Président : M. Léon BINET, *Professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1943

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **LEFORT**.

Prénom : **Jacques**.

Date de la soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

1

LEFORT (Jacques). — Étude expérimentale de l'action conjuguée du zinc sur les Hormones Œstrogènes et Androgènes. — *Paris*, Jouve et Cie, édit., 1943, in-8°, 36 p.

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris*, *1943*, N° .....)

2

LEFORT (Jacques). — Étude expérimentale de l'action conjuguée du zinc sur les Hormones Œstrogènes et Androgènes. — *Paris*, Jouve et Cie, édit., 1943, in-8°, 36 p.

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris*, *1943*, N° .....)

3

LEFORT (Jacques). — Étude expérimentale de l'action conjuguée du zinc sur les Hormones Œstrogènes et Androgènes. — *Paris*, Jouve et Cie, édit., 1943, in-8°, 36 p.

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris*, *1943*, N° .....)

4

LEFORT (Jacques). — Étude expérimentale de l'action conjuguée du zinc sur les Hormones Œstrogènes et Androgènes. — *Paris*, Jouve et Cie, édit., 1943, in-8°, 36 p.

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris*, *1943*, N° .....)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1943 — **THÈSE** N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques LEFORT
Né le 4 novembre 1912, à Paris (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le *194*

Étude Expérimentale de l'action conjuguée du zinc sur les Hormones Œstrogènes et Androgènes

Président : M. Léon BINET, *Professeur.*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1943

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	N...
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI. FIESSINGER. HARVIER. PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRÉ.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CADENAT. BROCQ. QUÉNU. MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	N... N... PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	DOGNON. GIROUD. HAZARD. JAYLE. JOANNON. OLIVIER. VERNE.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE ..... Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY..... Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne). Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin). Hydrologie.
BONNET ..... Bactériologie.
BOULIN..... Pathologie médicale.
BROUET ..... Pathologie médicale.
BULLIARD.... Histologie.
CACHERA..... Pathologie médicale.
CORDIER ..... Anatomie.
COSTE..... Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger). Urologie.
DELARUE .... Anatomie pathologique.
DELAY ..... Pathologie médicale.
DEGREZ (H.).. Physique.
DESOILLE .... Médecine légale.
DIGONNET.... Obstétrique.
DOGNON..... Physique.
FEVRE ..... Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pathologique.

MM.

GALLIARD.... Parasitologie.
GARCIN..... Pathologie médicale.
DE GENNES... Pathologie médicale.
HAGUENAU... Pathologie médicale.
LACOMME..... Obstétrique.
LANTUÉJOUL. Obstétrique.
LAVIER..... Parasitologie.
LELONG..... Pathologie médicale.
LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale.
LENÈGRE .... Pathologie médicale.
Mlle J. LÉVY... Pharmacologie.
MARCHAL .... Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ... Pathologie médicale.
MOUQUIN..... Pathologie médicale.
PATEL ..... Pathologie chirurgicale.
RENARD..... Ophtalmologie.
RICHET..... Physiologie.
SICARD ..... Pathologie chirurgicale.
SOULIE..... Pathologie médicale.
SUREAU ..... Obstétrique.
TURPIN..... Pathologie médicale.
WILMOTH .... Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGES RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE ..... Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY-BERT Physiologie.
GUÉNIOT..... Obstétrique.
HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN ..... Anatomie pathologique.

MM.

LE LORIER..... Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ALAJOUANINE...	Clinique médicale.
BRULÉ.....	
CHEVALLIER....	
LAROCHE Guy....	
MOREAU	
SÉZARY	

MM.	
BASSET	Clinique chirurgicale.
GATELLIER...	
de GAUDART d'ALLAINES	
MOULONGUET	
MOURE	

MM.	
ÉCALLE.....	Clinique obstétricale.
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME.....	Stomatologie.
N.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Léon BINET

Membre de l'Institut
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Necker
Officier de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Monsieur le Professeur RATHERY
Monsieur le Professeur LENORMAND
Monsieur le Professeur OMBRÉDANNE
Monsieur le Docteur SORREL
Monsieur le Docteur TRÉMOLIÈRES
Monsieur le Docteur GRENET
Monsieur le Docteur LEMELAND
Monsieur le Docteur WEISSENBACH
Monsieur le Docteur MARQUÉZY

Au Docteur Maurice DÉROT

Médecin de l'Hôpital Broca

Qui nous a donné le sujet de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici toute ma reconnaissance pour le précieux enseignement qu'il m'a prodigué chez M. le Professeur Rathery au début de mes études médicales ainsi que maintenant dans son Service de l'Hôpital Broca.

Au Docteur Pierre TANRET

Médecin-assistant de l'Hôpital Broca

Dont les conseils, joints à une camaraderie de tous les instants, m'ont été d'un si précieux secours pour mener à bien ce modeste travail.

Étude Expérimentale de l'action conjuguée du zinc sur les Hormones Œstrogènes et Androgènes

INTRODUCTION

L'action catalysatrice du Zinc est bien connue dans certaines réactions de chimie organique. En chimie biologique, toute une floraison de travaux nous ont montré le rôle puissant de faibles quantités de ce métal. Ce sont, par exemple, les travaux de Delezenne sur le Zinc dans les venins de serpent, de Gabriel Bertrand sur la nécessité vitale de cet « infiniment petit » minéral, de Scott sur l'étrange action qu'à le Zinc sur celle de l'insuline.

Il était naturel d'étudier l'action du Zinc sur les sécrétions internes et sur leur action propre. Pour ce qui est des hormones œstrogènes, certains travaux semblaient montrer un renforcement net de leur activité par les sels de Zinc. Cet effet est étudié expérimentalement en France en 1938 par Cahen et Tronchon ; en 1939, sur le terrain clinique, H. Vignes publie, à l'Académie de Médecine, un mémoire sur l'action du Zinc dans divers états utéro-ovariens.

Des essais dans le même sens ont été faits à la

consultation de l'Hôpital Broca par notre Maître le Dr Maurice Derot qui nous a incité d'autre part à reprendre l'étude expérimentale de l'action œstrogène du Zinc.

Ce sont ces résultats qui forment le premier objet de notre thèse.

Nous ne nous sommes pas localisé aux seuls œstrogènes, nous avons étudié également, de ce point de vue, les androgènes et c'est, chemin faisant, grâce à un hasard expérimental que nous avons pu saisir une action remarquable de l'acétate de testostérone chez les souris femelles impubères. Cette action constitue le deuxième point de ce travail. Et si, nous devons l'avouer, nous avons été un peu déçu dans le premier but de nos recherches, à savoir l'activation expérimentale des hormones sexuelles stéroïdes par le Zinc, nous nous trouvons récompensé par la mise en évidence d'un nouveau test, sans doute précieux pour l'avenir, de l'activité de la testostérone.

Ces recherches ont été faites deux années durant, dans le Laboratoire du Dr M. Derot à l'Hôpital Broca, en collaboration avec notre ami, le Dr P. Tanret, Médecin assistant des Hôpitaux et avec l'aide vigilante de l'excellente laborantine du Service, Mme Pinard. Qu'ils veuillent bien trouver, ici, tous nos remerciements.

CHAPITRE I

Action du Zinc sur les hormones sexuelles stéréoïdes.

Comme nous venons de le rappeler, l'action de certains sels de Zinc avait déjà été étudiée avant nous, en France, non seulement au point de vue de son renforcement expérimental sur les hormones œstrogènes, par Cahen et Tronchon, mais, sur le terrain elinique, par H. Vignes.

S inspirant des recherches de ce dernier auteur, le Dr Maurice Derot s'est livré à une série d'essais cliniques à la consultation de l'Hôpital Broca. Il a utilisé tour à tour, le Lactate et le Valérianate de Zinc par voie buccale et le Lactate de Zinc par voie parentérale. Des malades atteintes d'aménorrhées de causes diverses, de règles bimensuelles ou de dysménorrhées ont été soumises à ces traitements. Les résultats obtenus ont été inconstants et contradictoires et, en se basant sur la clinique seule, il paraît impossible de dire si le Zinc exerce une action quelconque freinatrice ou accélératrice sur les sécrétions ovariennes. Peut-être des dosages systématiques de folliculine donneraient-ils un résultat plus précis ; il nous a été

impossible, dans les circonstances actuelles, d'utiliser ce moyen de recherche.

Au point de vue expérimental, diverses recherches ont été faites antérieurement aux nôtres.

C'est sur la rate castrée que Cahen et Tronchon ont porté leur étude. Les auteurs se servent du chlorure de Zinc qu'ils injectent par voie sous-cutanée en 2 ou 4 injections à 12 heures d'intervalle.

Ils montrent que :

a) Le chlorure de Zinc accroît l'intensité et prolonge la durée des effets œstrogènes de la folliculine chez la rate ovariectomisée ;

b) Pour réaliser le renforcement des effets de la folliculine, il est nécessaire que le Zinc soit associé à cette hormone dans certaines proportions.

Nous avons utilisé, pour nos recherches, la souris femelle impubère, test peut-être moins fidèle, moins constant dans ses réponses que la rate castrée. Ce choix nous a été dicté par les raisons matérielles du temps présent et il est possible que les discordances que nous trouvons entre les résultats de Cahen et Tronchon d'une part, les nôtres d'autre part, tiennent à la différence profonde des tests animaux employés.

Le sel de Zinc que nous avons utilisé est le Lactate de Zinc. Ce sel est très soluble, non caustique ; il est administré en injections intra-musculaires, dans les muscles de la cuisse, aux doses de 1/10 et 1/100 de millgr., injectées 6 jours de suite à 24 heures d'intervalle. Les souris pesées au début de l'expérience, os-

cillaient entre 6 et 12 grs. Elles étaient sacrifiées le 7e jour, c'est-à-dire, 24 heures après la dernière injection.

Pour apprécier chez les femelles impubères, l'activité œstrogène du Lactate de Zinc, nous nous sommes basés :

1° Sur les tests macroscopiques : ouverture du vagin ;

2° Sur la réaction histologique de la muqueuse vaginale ;

3° Sur la modification du poids du tractus génital.

Nous devons, en effet, nous arrêter ici, sur un point fort important de nos études. Lorsque l'on établit le rapport du poids de la souris en grammes, sur celui du tractus génital (utérus et trompes en millgrs × par mille) ce rapport est à peu près constant chez les animaux d'une même lignée recevant les mêmes doses de produits œstrogènes. Ce rapport peut varier entre animaux de lignée différente. C'est ainsi que le rapport tombe, dans des proportions assez considérables, après la puberté. Il y a donc là un moyen sensible d'apprécier l'hypertrophie du tractus génital sur les animaux d'une même lignée.

Nous insistons sur le fait que les animaux doivent provenir de la même souche et que les expériences doivent être faites au même moment sur tous. Car des expériences faites à des dates différentes sur des souris d'apparence semblable et de même poids font varier le rapport dans des proportions assez considé-

rables. Il y a donc là un moyen sensible d'apprécier l'hypertrophie du tractus génital, sur les animaux d'une même lignée ;

4° Sur l'examen histologique de l'utérus, de la trompe, des ovaires.

A) A la lumière de ces tests, nous avons d'abord envisagé l'action du Lactate de Zinc seul. Voici d'abord les résultats donnés par l'étude d'une série de souriceaux femelles impubères, d'une même lignée (V. tableau, p. 15).

Un premier fait nous a d'abord frappé, la forte toxicité du Lactate de Zinc à ces doses pourtant minimes, de l'ordre de 1 millgr. et de 10 millgrs au kilogramme. Chez la plupart des souris on observe une importante diarrhée et, chez quelques-unes, l'administration du Zinc à la dose de 1/10 de millgr., a provoqué des signes nerveux au milieu desquels nous avons pu observer la mort ; contraction en flexion des pattes postérieures, chute sur le côté, secousses toniques prolongées des membres contracturés qui les portent en extension brusque : le pincement de la patte contracturée en flexion amène l'extension de l'autre patte. On a l'impression de phénomènes d'automatisme médullaire au cours d'une paraplégie spasmodique.

D'autre part, l'augmentation du poids des animaux en expérience est moins rapide que celle que l'on observe chez les animaux témoins et, cette diminu-

EXPÉRIENCE N° 1. — **SOURIS FEMELLES**

		Poids	Augmentation de poids	Tractus génital	Rapport
Souris N° 1 (blanche)	Témoin	28/5 = 6 grs 65 3/6 = 9 grs	+ 2 grs 35	6 milligrs	R = 1,5
Souris N° 2 (rouge)	Témoin	28/5 = 6 grs 25 3/6 = 9 grs	+ 2 grs 75	10 milligrs	R = 0,9
Souris N° 3 (tête rouge)	6 fois 0 milligr. 01 Zn	28/5 = 9 grs 4 2/6 = 11 grs 5	+ 2 grs 1	15 milligrs	R = 0,76
Souris N° 4 (queue rouge)	6 fois 0 milligr. 01 Zn	28/5 = 7 grs 1 2/6 = 9 grs 4	+ 2 grs 3	10 milligrs	R = 0,94
Souris N° 5 (jaune)	6 fois 0 milligr. 1 Zn	28/5 = 5 grs 25 2/6 = 7 grs 1	+ 1 gr. 85	12 milligrs	R = 0,59
Souris N° 6 (tête jaune)	6 fois 0 milligr. 1 Zn	28/5 = 6 grs 05 2/6 = 7 grs 8	+ 1 gr. 75	8 milligrs	R = 0,92

tion de poids est d'autant plus nette que la dose de Zinc injectée est plus augmentée.

C'est ainsi que :

— Les témoins ont augmenté, pendant les huit jours de l'expérience, respectivement de 2 grs 35 et 2 grs 75.

— Les souris 3 et 4 ayant reçu 6 fois 0 millgr. 01 de Lactate de Zinc dans le même temps n'ont pris que 2 grs 10 et 2 grs 30.

— Les souris 5 et 6 ayant reçu 6 fois 0 millgr. 1 de Lactate de Zinc n'ont pris que 1 gr. 85 et 1 gr. 75.

Peut-être le choc traumatique peut-il expliquer une partie des signes observés, mais, la toxicité du Lactate de Zinc ne saurait être niée. Il y a là, d'ailleurs, une notion importante pour la thérapeutique : les doses de 1 millgr. au kilogramme injectées 6 fois de suite se sont montrées toxiques chez l'animal ; elles correspondent à 50 millgrs pour un adulte de 50 kgrs et c'est à des doses bien inférieures, d'ailleurs, que le Dr Derot avait traité ses malades (5 millgrs de Lactate de Zinc, en injection, 3 fois par semaine). Il n'a jamais observé d'accident. Il nous semble que ces doses ne devraient pas être trop dépassées chez l'homme.

Pour ce qui est du tractus génital de ces souris impubères, on constate les points suivants :

1° Par comparaison aux témoins, il existe une très légère hypertrophie du tractus génital. La diminution du rapport (Poids total sur Poids du tractus génital)

ne saurait être expliquée par la moindre augmentation pondérale des animaux puisque le rapport le moins modifié a été constaté parmi les animaux qui ont le moins grossi (Souris N° 6) ;

2° Pas d'ouverture du vagin, ni de réaction vaginale à type de kératinisation ;

3° Histologiquement, l'aspect des ovaires est normal et l'hypertrophie de la trompe, du vagin reste difficilement appréciable.

Conclusion.

Le Lactate de Zinc amène chez la souris femelle impubère un très léger développement du tractus génital, action, à vrai dire, faible, discutable et très difficilement appréciable, Il n'agit pas du tout sur l'ovaire.

B) Nous avons ensuite étudié l'action du Lactate de Zinc sur l'efficacité œstrogène de faibles doses de folliculine (V. tableau, p. 18).

Par comparaison aux animaux témoins, il y a une augmentation du tractus génital des souris injectées, mais, cette augmentation est semblable chez les animaux ayant reçu de la folliculine seule et chez ceux ayant reçu de la folliculine plus du Lactate de Zn.

Quant aux rapports dont nous avons parlé précédemment, ils ne nous apprennent rien de plus.

Ils sont sensiblement les mêmes : 0,57, 0,42, 0,44,

EXPÉRIENCE N° 2. — **SOURIS FEMELLES**

		Poids	Augmentation de poids	Tractus génital	Rapport	Sécrétion vaginale	Observations
Souris N° 1	Témoin	7/5 = 4 grs 6 18/5 = 7 grs 9	+ 3 grs 3	7 millgrs	1,13	Leucocytes, pas de cell. kératinisée	
Souris N° 2 (rouge)	Témoin	7/5 = 8 grs 9 18/5 = 12 grs 8	+ 3 grs 9	12 millgrs	1,06	Nombreux bacilles en bâtonnets, pas de cell. kératinisée	
Souris N° 3 (bleue)	1/4 U. S. foll. + 2 fois 0 mill. 01 de lac. de Zn	7/5 = 6 grs 2 18/5 = 9 grs 4	+ 3 grs 2	15 millgrs	0,62		
Souris N° 4 (rose orangé)	1/4 U. S. foll.	7/5 = 6 grs 2 10/5 = 6 grs 3	+ 0 gr. 1	11 millgrs	0,57		Morte le 10/5/42. La souris était déjà déshydratée lorsqu'elle a été pesée
Souris N° 5 (vert jaune)	1/4 U. S. foll.	7/5 = 4 grs 6 18/5 = 7 grs 2	+ 2 grs 6	16 millgrs	0,42	Très nombreux leucocytes, présence de cell. kérat.	
Souris N° 6 (violette)	1/4 U. S. foll. + 2 fois 0 mill. 01 lactate Zn	7/5 = 5 grs 9 18/5 = 8 grs	+ 2 grs 1	19 millgrs	0,42	Quelques cell. kératinisées	
Souris N° 7 (jaune violet)	1/10 U. S. foll. + 2 fois 0 mill. 01 lactate Zn	7/5 = 5 grs 1 18/5 = 7 grs 5	+ 2 grs 4	Mâle			Souris mâle inoculée par erreur
Souris N° 8 (rouge violet)	1/10 U. S. foll.	7/5 = 6 grs 5 18/5 = 8 grs 9	+ 2 grs 4	20 millgrs	0,44		On n'a pas pu faire de prélèvement vaginal

pour les souris ayant reçu 1/4 et 1/10 unité souris internationale de folliculine ; 0,62, 0,42, pour celles ayant reçu du Lactate de Zn. en plus.

De cette série d'expérience, nos conclusions sont négatives.

Alors que certains auteurs, en particulier, Cahen et Tronchon, ont trouvé un renforcement de l'activité œstrogène de la folliculine par le Zn., nous n'avons rien trouvé de semblable.

C) Passant au souriceau mâle, nous avons recherché l'action parallèle soit du Lactate de Zn. seul, soit du Lactate de Zn. associé à l'acétate de testostérone. (Acéto-Stérandryl Roussel.)

Nos recherches ont porté sur le poids des vésicules séminales, sur celui des testicules. Nous avons cherché à établir un rapport semblable à celui obtenu chez la femelle, en comparant le poids de l'animal à celui des vésicules séminales. Le rapport

$$\frac{\text{Poids de l'animal en grammes}}{\text{Poids des vésicules séminales en milligr. x par 1.000}}$$

a oscillé chez les animaux témoins et nous n'avons pu, contrairement aux expériences faites sur la femelle, nous baser sur lui pour en tirer des conclusions.

Voici le résultat de nos recherches (V. tableau, p. 20).

Nous en concluons les faits suivants :

1° Les modifications des vésicules séminales, sous l'influence du Lactate de Zn, appréciées sur le poids

EXPÉRIENCE N° 3. — **SOURIS MALES. — Action du Zn.**

		Poids	Augmentation de poids	Tractus génital	Rapport	Observations
Souris N° 1 (blanche)	Témoin	28/5 = 7 grs 1 3/6 = 8 grs 2	+1 gr 1	V = 6 milligrs T = 25 »	R = 1,36	
Souris N° 2 (jaune rouge)	Témoin	28/5 = 8 grs 4 3/6 = 11 grs 3	+2 grs 9	V = 4 milligrs T = 45 »	R = 2,82	
Souris N° 3 (flanc jaune, rouge)	1 inject. 6 jours de suite 0 milligr 01 Zn	28/5 = 6 grs 3 3/6 = 8 grs 5	+2 grs 2	V = 2 milligrs 5 T = 20 »	R = 3,4	
Souris N° 4 (tête rouge)	1 injection 6 jours de suite 0 milligr 01 Zn	28/5 = 9 grs 2 3/6 = 12 grs 1	+2 grs 9	V = 12 milligrs T = 83 »	R = 1	
Souris N° 5 (rouge)	1 injection 6 jours de suite 0 milligr 1 Zn	28/5 = 6 grs 5 3/6 = 7 grs 5	+1 gr 05	V = 2 milligrs T = 14 »	R = 3,7	
Souris N° 6 (tête jaune)	1 injection 6 jours de suite 0 milligr 1 Zn	28/5 = 7 grs 5 30/5 = 8 grs 2	+0 gr 7	V = 1 milligr T = 38 »	R = 8,2	Morte le 3e jour au milieu de convulsions
Souris N° 7	1 injection tous les 2 jours (3 injections) 0 milligr 01 Zn	28/5 = 5 grs 3/6 = 10 grs 4	+5 grs 4	V = 2 milligrs T = 40 »	R = 5,2	
Souris N° 8 (jaune bleue)	1 inject. tous les 2 jours (3 injections) 0 milligr 01 Zn	28/5 = 5 grs 8 3/6 = 10 grs 9	+5 grs 1	V = 4 milligrs	R = 2,72	

des vésicules séminales est possible et se ferait dans le sens d'une diminution.

2° Aucune augmentation du poids des testicules.

Pas plus que chez la souris femelle impubère, le tractus génital du souriceau impubère ne paraît être influencé par l'administration du Lactate de Zn.

Mais, s'il existe une modification, elle se ferait dans le sens contraire chez le mâle et chez la femelle.

Alors qu'il y aurait une augmentation légère du poids du tractus génital chez la femelle, il se produirait, sous l'action du Zn, une diminution légère des vésicules séminales chez le mâle.

D) Lorsque l'on ajoute de faibles doses d'Acéto-Stérandryl aux injections de Lactate de Zn, chez le souriceau impubère, les résultats ne paraissent pas beaucoup plus démonstratifs que dans l'expérience précédente.

Voici nos résultats (V. tableau, p. 22).

On peut en conclure que l'action des doses de Zinc employées s'est montrée nulle chez le souriceau et que son action renforçante sur l'efficacité de l'acétate de testostérone est douteuse si tant est même qu'elle existe.

En résumé, le Zinc ne nous paraît avoir aucune action spéciale sur le développement du tractus génital de la souris impubère mâle ou femelle.

Pour nous, il ne renforce pas l'action des hormones sexuelles stéroïdes.

EXPÉRIENCE N° 4. — **SOURIS MALES.**

		Poids	Augmentation de poids	Tractus génital	Rapport	Observations
Souris N° 1 (blanche)	Témoin	28/5=7 grs 1 3/6=8 grs 2	+1 gr 1	V= 6 milligrs T=25 »	R=1,36	
Souris N° 2 (jaune rouge)	Témoin	28/5= 8 grs 4 3/6=11 grs 3	+2 grs 9	V= 4 milligrs T=45 »	R=2,82	
Souris N° 3 (queue rouge)	1/20 mill. A. S. 6 jours de suite	28/5=8 grs 15 3/6=12 grs	+3 grs 85	V=28 milligrs T=33 »	R=0,42	
Souris N° 4 (jaune bleue)	1/20 mill. A. S. 6 jours de suite	28/5=6 grs 3/6=8 grs 2	+2 grs 2	V=12 milligrs T=25 »	R=0,68	
Souris N° 5 (jaune)	1/20 milligr A. S. +0 milligr 01 Zn 6 jours de suite	28/5=5 grs 8 3/6=7 grs 35	+1 gr 55	V=11 milligrs T=13 »	R=0,66	Ascite
Souris N° 6 (violette)	1/20 milligr A. S. +0 milligr 01 Zn 6 jours de suite	28/5=8 grs 3/6=11 grs 9	+3 grs 9	V=17 milligrs T=67 »	R=0,70	
Souris N° 7 (queue jaune)	1/20 milligr A. S. + 0 milligr 1 Zn 6 jours de suite	28/5=6 grs 95 3/6=10 grs 6	+3 grs 65	V=29 milligrs T=35 »	R=0,30	
Souris N° 8 (rouge jaune)	1/20 milligr A.S. + 0 milligr 1 Zn 6 jours de suite	28/5=7 grs 5 3/6=8 grs 8	+1 gr 3	V=12 milligrs T=25 »	R=0,73	

CHAPITRE II

Action de faibles doses de testostérone sur le tractus génital de la femelle impubère.

Il nous restait encore à voir si, sous l'action du Zinc, le pouvoir œstrogène de la testostérone n'était pas augmenté. On sait, en effet, que, pour des doses assez importantes, la testostérone, comme d'autres androgènes d'ailleurs possède une action œstrogène chez la femelle castrée.

Ces points ressortent des travaux d'auteurs anglais tels que Deanesley et Parkes et américains tels que Huffman et Bos (*Endocrinology*, 26, 259-263. Feb. 40), Nathanson, Franseen et Sweeney (*Proc. Soc. Exper Biol. and Med.*, 39, 385-388, nov. 38).

Une remarque s'impose : tous ces auteurs ont employé des doses d'androgènes considérables, de l'ordre de 1.000 fois supérieures aux doses d'œstradiol, par exemple, qui, chez la femelle, aurait donné le même résultat. Dans le but de saisir une action renforçante du Zinc sur l'effet œstrogène de la testostérone, nous avons commencé par injecter des doses extrêmement

faibles d'acétate de testostérone, beaucoup plus faibles que celles mentionnées dans la littérature. A notre grande surprise, ces doses se sont montrées, à elles seules, œstrogènes.

Là encore, pour juger de l'action œstrogène du produit, nous nous sommes appuyé sur les tests suivants :

Chez la souris impubère :

Ouverture du vagin.

Kératinisation de l'épithélium vaginal.

Augmentation du poids du tractus utéro-ovarien.

Hypertrophie histologique de la musculature de ces éléments.

Etablissement du rapport :

$$\frac{\text{Poids de l'animal}}{\text{Poids du tractus utéro-ovarien}}.$$

Nos résultats sont rapportés dans le tableau suivant (V. p. 25).

Ainsi on constate, qu'injectée 6 jours de suite, une dose de :

1/2.000 de milligr. de testostérone entraîne l'ouverture du vagin,

1/500 à 1/1.000 de milligr. de testostérone entraîne la kératinisation du vagin,

1 milligr. à 1/2.000 de milligr. de testostérone entraîne la diminution du rapport

$\frac{\text{Poids de l'animal}}{\text{Poids du tractus génital}}$ avec hypertrophie histologique de la musculature de l'utérus et des trompes.

EXPÉRIENCE N° 5.

		Poids	Augmentation de poids	Tractus génital	Rapports	Sécrétion vaginale
Souris N° 1 (blanche)	Témoin	26/10 = 6 grs 1 2/11 = 9 grs 2	3 grs 1	21 milligrs	0,44	Pas de cellules kératinisées
Souris N° 1 *bis* (blanche)	Témoin	26/10 = 6 grs 1 2/11 = 7 grs 7	1 gr 6	15 milligrs	0,51	Leucocytes, mucus, pas de cellules kératinis.
Souris N° 2 (tête rouge)	1 milligr A. S. 6 jours de suite	26/10 = 7 grs 4 2/11 = 10 grs	2 grs 6	62 milligrs	0,16	Cellules kératinisées
Souris N° 3 (queue rouge)	1/10 milligr A. S 6 jours de suite	26/10 = 9 grs 6 2/11 = 11 grs 2	1 gr 6	75 milligrs	0,14	Cellules kératinisées
Souris N° 4 (tête jaune)	1/20 milligr A. S 6 jours de suite	26/10 = 7 grs 1 2/11 = 7 grs 7	0 gr 6	58 milligrs	0,13	Cellules kératinisées
Souris N° 5 (queue jaune)	1/100 milligr A.S 6 jours de suite	26/10 = 7 grs 2 2/11 = 8 grs 3	2 grs 1	70 milligrs	0,11	Cellules kératinisées
Souris N° 6 (rouge)	1/200 milligr A.S 6 jours de suite	26/10 = 8 grs 2 2/11 = 10 grs 3	2 grs 1	72 milligrs	0,14	Cellules kératinisées
Souris N° 7 (jaune)	1/500 milligr A.S 6 jours de suite	26/10 = 7 grs 2 2/11 = 8 grs 8	1 grs 6	48 milligrs	0,18	Cellules kératinisées
Souris N° 8 (tête rouge) (queue jaune)	1/1000 mill. A.S 6 jours de suite	26/10 = 7 grs 1 2/11 = 9 grs 7	2 grs 6	45 milligrs	0,21	Cellules kératinisées peu nombreuses
Souris N° 9 (tête jaune) (queue rouge)	1/2000 mill.A.S. 6 jours de suite	26/10 = 6 grs 2/11 = 8 grs 4	2 grs 4	38 milligrs	0,22	Pas de cellules kératinisées

Si l'on se rappelle que :

$$6 \times \frac{1}{200} \text{ de milligr. est} = \text{à } 30\gamma$$

$$6 \times \frac{1}{500} \quad — \quad = \text{à } 12\gamma$$

$$6 \times \frac{1}{1.000} \quad — \quad = \text{à } 6\gamma$$

$$6 \times \frac{1}{2.000} \quad — \quad = \text{à } 3\gamma$$

on a donc des limites de sensibilité très inférieures à celles que l'on pouvait attendre de la lecture des travaux de nos devanciers. La sensibilité de la souris impubère à l'action œstrogène de la testostérone devient du même ordre de grandeur que celle observée avec l'œstradiol.

L'unité souris de l'œstradiol est, en effet, de $0\gamma 1$, elle ne s'applique pas à tous les animaux et peut varier de $0\gamma 1$ à $0\gamma 3$. Dans ces conditions l'œstradiol n'apparaît seulement que dix fois plus œstrogène que la testostérone.

Si l'on compare cette sensibilité de la souris impubère femelle à la testostérone aux autres tests physiologiques proposés pour la détection et le dosage de la testostérone, on se rend compte que le nouveau test proposé est un des plus sensibles.

C'est ainsi que l'unité coq (Gallagher et Koch) est la dose quotidienne qui, injectée 5 jours consécutifs, détermine le 6e jour un accroissement de 3 à 7 mm. de la crête du chapon Leghorn doré. Cette dose quo-

tidienne correspond à 100 γ d'androstérone, c'est-à-dire 500 γ d'androstérone injectée ; celle-ci étant 5 à 6 fois moins active que l'acétate de testostérone, il faut donc 90 γ à 100 γ d'acétate de testostérone pour avoir une réponse.

D'autre part, d'après Miescher, Wettstein et Tschopp, l'unité coq étant de 20 γ il leur faut injecter 100 γ d'acétate de testostérone.

Nous constatons même que l'action œstrogène de la testostérone se manifeste à des doses où le pouvoir androgène n'apparaît pas encore. L'action ambosexuelle de ce produit est donc évidente, mais certains points demeurent obscurs.

Son mode d'action d'abord : On peut se demander si une partie de l'acétate de testostérone injectée n'est pas transformée, dans l'organisme de la jeune souris, en substance œstrogène. En tout cas, l'action de la testostérone ne peut être que locale, elle ne relève d'aucun relai hypophysaire ou ovarien, car l'étude histologique de ces ovaires ne nous a montré aucune modification de leur structure. En particulier, les follicules ovariens ne sont pas plus mûrs que chez les témoins et nous n'y avons jamais trouvé de corps jaune.

La différence d'action avec les œstrogènes : En effet, à partir d'une certaine dose limite de la testostérone, on voit tel effet se manifester chez la souris impubère, mais il n'augmente pas pour une dose plus forte. Et il faut reconnaître que les augmentations de poids du tractus génital sont plus faibles avec la tes-

tostérone qu'elles ne peuvent l'être avec des doses suffisantes de folliculine.

Enfin la mesure la plus sensible reste l'étude du rapport :

$$\frac{\text{Poids total}}{\text{Poids du tractus génital.}}$$

Mais pour donner d'utiles renseignements, il faut faire des comparaisons chez plusieurs animaux, avec d'autres animaux témoins provenant de la même lignée, du même élevage, ce qui complique évidemment un peu son utilisation pratique.

*
* *

Il nous restait enfin à rechercher si le Zinc avait une action renforçante sur les doses limites de testostérone capables d'agir sur le tractus génital de la souris impubère. Il ne le semble pas (V. tableau, p. 29).

Là encore, l'adjonction du Zinc à l'hormone stéroïde n'a pas multiplié son effet.

EXPÉRIENCE N° 6.

		Poids	Augmentation de poids	Tractus génital	Rapport	Sécrétion vaginale	Observations
Souris N° 1 (blanche)	Témoin	26/10 = 6 grs 1 2/11 = 7 grs 7	1 gr 6	15 millgrs	0,51	Leucocytes, mucus, pas de cellules kératinisées	
Souris N° 1 *bis* (blanche)	Témoin	26/10 = 6 grs 1 2/11 = 9 grs 2	3 grs 1	21 millgrs	0,44	Pas de cellules kératinisées	
Souris N° 2 (tête rouge)	1 milligr A. S. + 0,01 Zn 6 jours de suite	26/10 = 6 grs 4 2/11 = 7 grs 8	1 gr 4	49 millgrs	0,15	Leucocytes. Cellules kératinisées	
Souris N° 3 (queue rouge)	1/10 A. S. + 0 milligr 01 Zn 6 jours de suite	26/10 = 6 grs 2 31/10 = 7 grs	0 gr 8				Morte le 6e jour
Souris N° 4 (tête jaune)	1/20 A. S. + 0 milligr 01 Zn 6 jours de suite	26/10 = 5 grs 6 2/11 = 7 grs	1 gr 4	65 millgrs	0,10	Cellules kératinisées	
Souris N° 5 (queue jaune)	1/100 milligr A. S. + 0 milligr 01 Zn 6 jours de suite	26/10 = 5 grs 6 2/11 = 7 grs 1	1 gr 5	55 millgrs	0,12	Cellules kératinisées	
Souris N° 6 (rouge)	1/200 milligr A. S. + 0,01 milligr Zn 6 jours de suite	26/10 = 9 grs 7 2/11 = 12 grs	2 grs 7	65 millgrs	0,19	Cellules kératinisées	
Souris N° 7 (jaune)	1/500 millgr A. S. + 0 milligr 01 Zn 6 jours de suite	26/10 = 6 grs 4 2/11 = 8 grs 5	2 grs 1	46 millgrs	0,18	Cellules kératinisées	
Souris N° 8 (tête rouge, queue jaune)	1/1.000 milligr A. S. + 0 milligr 01 Zn 6 jours de suite	26/10 = 7 grs 3 2/11 = 10 grs	2 grs 7	45 millgrs	0,22	Cellules kératinisées	
Souris N° 9 (tête jaune, queue rouge)	1/2.000 milligr A.S. + 0 milligr 01 Zn 6 jours de suite	26/10 = 9 grs 2/11 = 11grs 6	2 grs 6	30 millgrs	0,38	Cellules kératinisées	

CONCLUSIONS

Au cours de cette étude expérimentale :

1° Nous avons été conduit à étudier le rapport du poids total de la souris sur le poids du tractus génital chez des souris d'une même lignée. Nous avons constaté que, dans ces conditions, sa valeur varie peu d'un animal à l'autre avant la puberté et diminue brusquement à la puberté. Ce test nous a paru très précieux, surtout chez la femelle, où le rapport avant et après la puberté s'écarte peu des chiffres moyens pour une lignée donnée ;

2° En nous servant, comme sujet d'étude, de la souris femelle impubère, nous n'avons pas confirmé les travaux des auteurs attribuant au Zinc le pouvoir de renforcer l'action œstrogène de la folliculine. Le Zinc est resté sans action à des doses subtoxiques et à des doses plus faibles sur le pouvoir œstrogène de la folliculine ;

3° Le Zinc n'a aucune action renforçante sur le pouvoir androgène de l'acétate de testostérone ;

4° L'acétate de testostérone possède une action œstrogène nette à des doses beaucoup plus faibles

que celles étudiées jusqu'à présent. Dans son action ambo-sexuelle, l'acétate de testostérone, à des doses minimes, agit plus chez la femelle impubère que chez le souriceau impubère. Il s'agit d'une action directe, sans relai hypophysaire ni ovarien ;

5° Cette action œstrogène de la testostérone n'est pas favorisée par le Zinc.

Vu : le Président de la thèse,
LÉON BINET.

Vu : le Doyen,
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Gilbert GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

Sur la Testostérone.

1. Kenyon (A. T.) and others. — Comparative study of metabolic effects of testosterone propionate in normal men and women and in eunuchoidism. *Endocrinology*, 26, 26-45, January 40.
2. Huffman (J. W.) and Bos (L. H.). — Mode of action of testosterone propionate on female genital tract. *Endocrinology*, 26, 259-263, Feb. 40.
3. Groome (J. R.). — Action of some androgenic substances on immature female rat and guinea-pig. *Quart. J. Exper. Physiol.*, 29, 367-377, oct. 39.
4. Cotte (G.), Martin (J. F.) et Mileff (Mme). — Action of testosterone on genital tract of female castrated rabbit *Gynecologie*, 38, 257-271, mai 39.
5. Aragona (P.). — Action of testosterone propionate on genitals of female guinea-pigs. *Sett. med.*, 27, 895-896, July 27, 39.
6. Clausen (F. W.) et Freudenberger (C. B.). — Comparison of effects of male and female sex hormones of immature female rats. *Endocrinology*, 25, 585-592, oct. 39.
7. Shay (H.), Gershon-Cohen (J.), Paschkès (K. E.) et Fels (S. S.). — Effect of large doses of testosterone propionate on female genital tract of very young rat, production of ovarian cysts. *Endocrinology*, 25, 983-943, déc. 39.
8. Béclère (C.). — Propionate de testostérone dans les hémorragies fonctionnelles de l'utérus. *Compte rendu de la Société française de Gynécologie*, 9. 32-39, janv. 39.

9. Desmaret et Capitain (Mme). — Testostérone, valeur dans les ménorragies et les métrorragies et dans les désordres de la ménopause. *Presse médicale*, 47, 1031-1033, juin 28-39.

10. Ascheim (S.) et Varangot (J.). — Action du propionate de testostérone sur la morphologie de l'ovaire du rat adulte. *Compte rendu de la Société de Biologie*, 130, 827-830, 39.

11. Ascheim (S.) et Varangot (J.). — Action du propionate de testostérone sur la fonction ovarienne du rat adulte, rôle de la glande pituitaire. *Compte rendu de la Société de Biologie*, 130, 830-833, 39.

12. Mazer (M. et C.). — Effects of prolonged testosterone propionate administration on immature and adulte female rat. *Endocrinology*, 24, 175-181, Feb. 39.

13. Salmon (V. J.). — Effect of testosterone propionate on genital tract of immature female rat. *Endocrinology*, 23, 779-783, Dec. 38.

14. Nathanson (I. T.), Franseen (C. C.) and Sweeney Jr. (A. R.). — Nature of action of testosterone on genital tract of immature female rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 39, 385-388, Nov. 38.

15. Dantchakoff (V.). — Propriété paradoxale gonadotropique de la Testostérone, action sur les ovaires et les cellules germinatives. *Compte rendu de la Société de Biologie*, 129, 946-949, 38.

16. Courrier (R.) et Gros (G.). — Nouvelles recherches sur l'action du propionate de Testostérone chez la femelle. *Compte rendu de la Société de Biologie*, 128, 194-196, 38.

17. Stackey (W. F.) et Leathem (J. H.). — Action gonadotrope du propionate de Testostérone sur l'ovaire de la souris impubère. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 39, 218-220, Oct. 38.

18. Greene (R. R.), Burril (M. W.) et Loy (A. C.). — Effects of androsterone on sexual development in female rat *Science*, 87, 396, 29 April 38.

19. Courrier (R) et Gros (G.). — Influence du propionate de Testostérone sur l'utérus. *Compte rendu Soc. de Biologie*, 127, 921-923, 38.

20. Brookdey (C. P.). — Uterine reaction to testosterone in rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 38, 235-237, mars 38.

21. Bizi (P. R.). — Oestrogène, androgène et hormone gonodotrope dans la thérapeutique des désordres de la puberté. *Bull. Med. Paris*, 51, 803-810, 27 nov. 37.

22. Cotte (G.), Martin (J. F.) et Mankiewiez (E.). — Action du propionate de testosterone sur le tractus génital de la lapine. *Gynécologie*, 36, 561-588, Oct. 37.

23. Mocquot (P.) et Moricard (R.). — Action de l'acétate de testostérone sur les troubles suivant la castration chez la femme. *Bull. Soc. d'Obst. et de Gynec.*, 25, 787-790, Déc. 36.

24. Simonnet (H.) et Robey (M.). — Les Androgènes. Etude biologique et thérapeutique.

Sur le Zn.

1. Bertrand (Gabriel). — Sur le rôle physiologique du Zn (*Bulletin de la Société de Chimie biologique*, 18, 213-224, janvier 1936.

2. Bischoff (F.). — Facters influencing augmentation effects produced by Zinc mixed with gonadotropic extracts (*American journal of physiology*, 121, 765-770, mars 38.

3. Maxwell (L. C.). — Quantitative and qualitative ovarian response to distributed dosage with gonadotropic extracts (addition of Zn salts). *American Journal of Physiology*, t. 110, 458-463, Déc. 34.

4. Cahen (R.) et Tronchon (A.). — Action du Zn sur les effets œstrogènes de la folliculine chez la rate ovariectomisée. *Compte rendu de l'Académie des Sciences*, 206, 1409-1411, 9 mai 1938.

5. Vignes (Henri). — Action du Zn sur divers états utéro-ovariens. Extrait du *Bulletin de l'Académie de Médecine*. Séance du 21 mars 1939, tome 121, n° 11, p. 412.

6. Urbain (A.), Cahen (R.), Pasquier (M. A.) et Nouvel (J.). — Activation de la Testostérone et du prolan. *Compte rendu Académie des Sciences*, 207, 941-943, Nov. 14, 39.

7. Emery (F. E.). — Augmentation of ovarian weights as effected by Zinc sulfate and thyroid implants. *American J. Physiology*, 118, 316-320, Feb. 37.

4001. — Imp. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris (N° 31.0939). — 12-43